

中宮 紀子 内容の要旨

氏 名	中宮 紀子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第 1268 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

学位申請論文タイトル及び掲載誌

Clinicopathological and prognostic impact of imaging of breast cancer angiogenesis and hypoxia using diffuse optical spectroscopy

拡散光スペクトロスコピーを用いた血管新生、低酸素を標的とした乳がんイメージングの臨床病理学的因子と予後への影響

Cancer Science 2014 年 4 月 23 日 掲載受理

学位審査委員（主査）教授 田中 淳司

（副査）教授 鹿間 直人、教授 市岡 滋、教授 長谷部孝裕

論文内容の要旨

Background: 近年、放射線被爆がなく、造影剤使用の必要もない近赤外光イメージ (Diffuse Optical Spectroscopy image, 以下 DOSI) は、早期乳癌の発見を目的とした次世代モダリティとして期待されている。DOSI を用いて 600nm から 1100nm の間の波長の光パルスを経組織に照射させると、光子が組織を通り抜ける過程における、吸収、散乱の影響をパルス波形の時間的広がりとして伝播遅れとして捉えることができる。光の吸収係数 (μ_a) と等方的散乱係数 (μ_s') などの組織の光学特性を、このパルス波形の時間的広がりまたは伝播遅れから光子拡散理論に基づいて決定でき、局所組織の酸素化ヘモグロビン (O_2Hb) 濃度 (μM) と還元型ヘモグロビン (HHb) 濃度 (μM) を定量化することができる。さらに多点計測を行って 2 次元画像化することにより、正常乳腺組織と比較したがん組織のヘモグロビン濃度をコントラストとして視覚化することで、がんの早期発見や治療効果モニタリングに応用することが期待されるが、その臨床的有用性についてはまだ明らかにされていない。今回の研究は、DOSI の乳がん診療への有用性について検討を行なった。

Materials and Methods: 2012 年 7 月から 2013 年 8 月までの間、埼玉医科大学国際医療センター乳腺腫瘍科で組織学的に乳がんと診断された 118 人と健常者 5 人を対象とした。当院倫理委員会の承認を得て臨床研究を開始し、対象者は全員この研究の参加に書面で説明を受け、同意された。DOSI データを計測するため、時間分解分光 (以下 TRS) システム (TRS-20, Hamamatsu, Japan) を用いて患側と健側の両方の乳房を測定した。本システムによる測定は、マンモトーム生検後、少なくとも 2 週間あけて施行した。患側は、乳房表面に腫瘍を中心に 1cm 間隔で 7×7 points、健側は、患側の鏡面部位に 5×5 points の Grid map を作成した。TRS システムで測定された O_2Hb と HHb は、画像解析ソフトウェア (DataGridViewer, version 12, Kanagawa, Japan) を用いて、総ヘモグロビン (tHb) 濃度 (μM) ($= O_2Hb + HHb$) と酸素飽和度 (StO_2) (%) ($= O_2Hb / (O_2Hb + HHb) \times 100$)、相対的総ヘモグロビン ($rtHb$) ($=$ 病変部 tHb / 健側乳腺 tHb) の 2D イメージに変換をした。

今回の検討では、1. tHb イメージングによる原発性乳がんの検出率、2. 腫瘍の tHb と StO₂ のレベルと臨床病理学的因子との相関の 2 点について検討した。

1. 病変部のコントラストとしてイメージ化できたものは hot spot として陽性症例にカウントした。2 名の医師の読影より、原発性乳がんの T ステージ毎の検出率を求めた。
2. 2D イメージの病変部の Region of Interest (以下 ROI) を、腫瘍の tHb のピークを中心に半径 2cm で設定し、平均値を測定した。健側乳腺の値はすべての測定値の平均を計算した。ROI を設定した病変部の rtHb と StO₂ について臨床病理学的因子に分けて比較検討を行った。また推定予後の算出として、乳がんの予後予測解析ソフトウェア Adjuvant! Online ver8.0 を用いて、予後パラメーターとなる患者情報を入力し、10 年無再発率と全生存率を求めた。

Results: DOSI の感度は 62.7% であり、それぞれ T stage における感度は、Tis: 31.3%、T1: 44.7%、T2: 78.9%、T3: 100% であった。病変部 tHb は健側 tHb よりも有意に高い傾向にあったが、病変部 StO₂ は健側 StO₂ と比べて有意差がなかった。臨床病理学的検討では、病変部の rtHb は、腫瘍の大きさ、組織学的悪性度、脈管侵襲因子、FDG-PET で測定した腫瘍のグルコース取り込み能のレベル (Standardized uptake value, SUV)、推定 10 年無再発率と全生存率に有意に相関した。病変部 StO₂ は、年齢、腫瘍径のみと有意に相関があった。

Discussion: この研究において、腫瘍ヘモグロビンの平均値は、正常乳腺に比べて明らかに高いことが示されたが、一方で StO₂ の値は違いがみられなかった。この結果から悪性腫瘍が、組織の酸素化を保つためにヘモグロビンの蓄積があることが分かった。病変部の tHb の上昇は、腫瘍の血管新生を誘導していることを示唆している。tHb イメージングによる原発性乳がんの検出率では Tis、T1 の乳がん症例において、T2、T3 の乳がん症例よりも検出率が低い傾向にあった。我々の検出方法では、早期乳がん発見における DOSI の有用性は低いと考えられた。今回の病理組織学的検討では、rtHb と予後因子との間に有意な相関を示し、rtHb が高いものは予後が悪い傾向にあるという結果であった。一方、StO₂ のレベルは乳がんの組織型によって大きな差が認められ、腫瘍の低酸素を示すバイオマーカーとなるのかもしれない。今後、DOSI は腫瘍の血液動態を評価する手段、例えば悪性度診断、予後予測、抗がん剤感受性のバイオマーカーとして、臨床的な有用性があると思われる。